

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWISSENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/034930 A3(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/54,
31/12, 31/16, 27/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003395

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Oktober 2003 (13.10.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 47 689.6 12. Oktober 2002 (12.10.2002) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): UROPLANT GMBH [DE/DE]; Am Verladeplatz 4, 67269 Grünstadt (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

5. August 2004

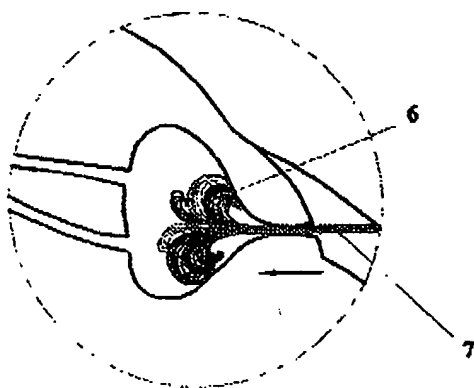
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAHE, Martin [DE/DE]; Drosselweg 67, D-32609 Hüllhorst (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BLADDER IMPLANT

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT IN DER HARNBLASE



(57) Abstract: Certain infections, in particular urinary tract infections, constitute an important health problem which can be very costly, on account of resistance levels to antibiotics which are dangerously increasing. Researches indicate, according to a conservative estimate, that 5 to 6 millions of patients in Europe are at high risk of an increase of urinary tract infection. Said infections, in particular chronic infections, involve high treatment costs, accompanied by the drawbacks of oral medication which affects the entire organism. The aim of the invention is to prevent the occurrence of infections by means of a silver-doped bladder implant that, at the entry of the bladder, results in the elimination of up to 95 % of the germs arriving in the bladder via the urethra. Said method not only prevents the occurrence of infection over a period of many months, but also enables the treatment of an existing infection. The inventive solution is advantageous by virtue of the fact that the no antibiotics whatsoever have to be used thus preventing the evolution of resistant bacterial strains.

(57) Zusammenfassung: Infektionen insbesondere Harnwegsinfekte sind aufgrund beängstigend zunehmender Resistenzen gegenüber Antibiotika ein gesundheitliches und auch enorme Kosten verursachendes Problem. Untersuchungen ergeben bei vorsichtiger Einschätzung 5-6 Millionen Patienten in Europa, die durch das Risiko einer aufsteigenden Harnwegsinfektion akut gefährdet sind. Insbesondere bei chronischen Infektionen werden mit einem enormen Behandlungsaufwand und die Nachteile einer oralen Medikation, die den gesamten Organismus belasten, Infekte behandelt. Die neue Innovationsidee, mit Hilfe eines silberdotierten Implantat in der Harnblase Infektionen zu verhindern, zielt darauf ab, Keime, die zu 95% über die Harnröhre in den Blasenraum gelangen, schon im Eingangsbereich der Harnblase auszuschalten. Mit einem solchen Implantat kann nicht nur über einem Zeitraum von vielen Monaten eine Infektion verhindert, sondern darüber hinaus auch eine bestehende behandelt werden. Der ausschlaggebende Vorteil der erfindungsgemässen Lösung ist jedoch die Tatsache, dass keine Antibiotika mehr eingesetzt werden müssen, also keine resistenten Bakterienstämme mehr entstehen können.

WO 2004/034930 A3

BEST AVAILABLE COPY

Patentanmeldung:

Implantat in der Harnblase

Harnblaseninfekte sind für viele Patientengruppen ein ständig wiederkehrendes Problem. Die Ursache für Infektionen der menschlichen Blase liegt in der Regel in der Einwanderung von Bakterien über die Harnröhre in den Blasenraum. Die Harnblase selbst ist gegenüber Keimen relativ unempfindlich. Das enorme Problem bei Harnblaseninfektionen liegt in dem Risiko des Aufstiegens der Infektion über den Harnleiter in die Niere begründet.

Besonders groß ist diese Problemlage bei inkontinenten und älteren Personen, sowie bei traumatischen Veränderungen des zentralen Nervensystems, die zudem noch mit Blasenentleerungsstörungen einhergehen. In vielen Fällen führen diese Konstellationen zu chronischen Harnwegsinfekten, die in der Regel eine Dauermedikamentation erforderlich macht, die wiederum zu fortschreitenden Antibiotikaresistenzen und schließlich zu Nierenproblemen führen.

Infektionen der ableitenden Harnwege und harnverarbeitenden Organe stellen nicht nur durch Dauermedikamentation und lange Klinikaufenthalte einen außergewöhnlich hohen Kostenfaktor dar, sie sind auch darüber hinaus äußerst lebensbedrohlich. Mindestens reduzieren sie erheblich die Lebensqualität, insbesondere dann, wenn Nierenschädigungen zur Dialyse, bzw. zur Implantierung einer Spenderniere führen.

Die ständige Zunahme von Medikamenten auf dem Markt, die speziell für Harnwegsinfektionen entwickelt werden, ist ein eindeutiges Indiz dafür, dass hiervon eine sehr große Gefährdung ausgeht.

Die erfindungsgemäße Aufgabe zielt darauf ab, das Infektionsrisiko schon im Vorfeld zu beschränken, indem die über die Harnröhre - sh. Zeichnung Pos. (4) - eingewanderten Infektionskeime direkt im Eingangsbereich der Harnblase (3) ausgeschaltet werden.

Der enorme Behandlungsaufwand und die Nachteile einer prophylaktischen oralen Dauereinnahme von Medikamenten, die insbesondere bei langfristiger Medikamentation den gesamten Organismus belasten, werden dadurch in erheblicher Größenordnung gesenkt. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass beim üblichen Einsatz von Antibiotika in vielen Fällen mit hohen Überdosen therapiert werden muss, da die Wirksubstanzen in sehr unterschiedlichem Ausmaß im Urin ausgeschieden werden, also nicht dort in vollem Umfang hingelangen, wo sie eigentlich wirken sollen.

Der ausschlaggebende Vorteil der erfindungsgemäßen Lösung ist jedoch die Tatsache, dass keine Antibiotika mehr eingesetzt werden müssen, also keine resistenten Bakterienstämme mehr entstehen können.

Der Patient wird von Harnwegsinfekten freigehalten, und die Behandlungskosten sehr erheblich gesenkt. Durch Reduzierung des Resistenzzüchtungsrisikos erhält man sich weiterhin in erhöhtem Ausmaß eine therapeutische Reserve.

Die Grundüberlegung der Erfindung geht also dahin, den Transport der Keime zu den Harnleitern (2) direkt in der Harnblase zu unterbrechen. Dadurch lässt sich schon im Vorfeld eine aufsteigende Harnwegsinfektion verhindern, ohne zum einen mit einem Medikament über die normalen Wege des Blutkreislaufes zu behandeln oder zum anderen durch Spülung der Blase mit Hilfe eines Katheters die Keime zu entfernen. Ein weiterer Aspekt, der bei den traditionellen Methoden der Behandlung von Harnwegsinfektionen gesehen werden muss, ist der Umstand,

dass erst nach der Diagnose der Keime eine Behandlung erfolgen kann. In den meisten Fällen fehlt es an dieser Stelle an einer prophylaktischen Früherkennung.

Ein Transplantat, das in der Blase deponiert, Keime ausschaltet, kann nicht nur über einen längeren Zeitraum eine Infektion verhindern, sondern ist darüber hinaus geeignet, auch einen bestehenden Infekt zu behandeln.

Realisierung des intravesikalen Implantats - *Vorbedingungen* - :

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Wirkstoffträger mit speziellen Eigenschaften mit einem geeigneten Wirkstoff zusammenzubringen, das als Transplantat, notwendigerweise in einer fadenförmigen Geometrie (12), über die Harnröhre mit einer ausreichenden Depot-Kapazität in den Blasenraum eingebracht werden kann.

Im Blasenraum selbst soll das Transplantat durch die höhere dort vorherrschende Temperatur von seiner anfänglichen gestreckten Formgebung sich so verändern, dass es nicht mehr ausgespült wird, d.h. in der Harnblase verbleibt.

Damit durch Kontraktionen der Blase keine mechanischen Reizungen von Blasendach und -Vorderwand auftreten, muss das Transplantat äußerst flexibel und weich sein.

Bei spastischen Harn-Blasen wird es unter Umständen notwendig sein, die Kontraktionen der spezifischen Muskeln durch Injektion von Botulinumtoxin zu unterbinden.

Weitere Bedingungen die an das Transplantat zu stellen sind, ist eine absolute Harndurchlässigkeit, sowie die Notwendigkeit, dass keine chemischen oder sonstigen Beeinträchtigungen der Blasen-Peripherie entstehen. Außerdem ist es wichtig, dass die Wirksamkeit lange vorhält - z.B. 6 bis 12 Monate -, und wenn möglich dessen Ende dem Patienten angezeigt wird (z. B. Farbstoff).

Eine zusätzliche entscheidende Forderung ist außerdem, dass das Transplantat, zu jedem Zeitpunkt und auf einfache Weise wieder entfernt werden kann.

Also alles in allem eine Vielzahl von Eigenschaften, die u.a. durch Memory-Kunststoffe, die zur Zeit von einigen Firmen offeriert werden, realisiert werden können.

Realisierung des intravesikalen Implantats -*Lösung der Aufgabe* - :

Gelöst wird die erfindungsgemäße Aufgabe durch den Einsatz eines entsprechenden Kunststoffpolymers mit den besagten Memoryeigenschaften, das die zuvor genannten Bedingungen erfüllt, und als Matrix mit einem geeigneten keimtötenden Biozid wie z.B. Nanosilber oder Magnesiumoxid-Nanopartikel ausgestattet ist.

Der Wirkstoffträger - Memorypolymer -:

Geplant ist in diesem Zusammenhang der Einsatz sogenannter Formgedächtnis-Kunststoffe, die u.a. von der mnemoscience GmbH in Aachen entwickelt werden.

Diese Materialien sind in der Lage, bei Verformung eine vorher programmierte Form zu speichern und sie später durch Anwendung eines Stimulus, wie beispielsweise Temperatur, selbständig und formgenau wiederherzustellen. Die Geschwindigkeit des Prozesses ist einstellbar.

Das Ausführungsbeispiel der Katheterform (12) des Transplantats Fig.5 soll es ermöglichen, dass das Kunststoffpolymer lang gestreckt mit Hilfe eines Gleitmittels direkt in den Blasenraum eingeführt werden kann.

Die Memoryeigenschaften des Polymerfadens (12) führt dazu, dass durch die Temperatur - Veränderung sich der Faden wie ein Knäuel (grafisch nicht dargestellt) aufwickelt, oder sich in vielen, äußerst dünnen Fäden wie ein Wattebausch (6) zerlegt, so dass er nicht mehr durch den Blasenausgang (4) ausgespült werden kann und auf lange Zeit in der Blase verbleibt.

Eine weitere Variante rel. großvolumige Transplantate durch die Harnröhre in die Blase zu bekommen, ist die Möglichkeit, den Kunststoff zu schäumen. In einem komprimierten Zustand (10) - Temperaturzustand 1 - kann das Transplantat minimalinvasiv über einen Katheter in die Harn-Blase eingeführt werden. Durch das Aufheizen auf Körpertemperatur erinnert sich der Kunststoff an seine Ursprungsform und nimmt sein programmiertes Volumen bzw. Form (9) und damit seine benötigte große Oberfläche ein.

Die aufgezeigten Formen der Transplantate, die nur beispielhaft für viele Möglichkeiten sind, gewährleisten eine ausreichende Anpassungsflexibilität an die häufigen Volumen - Veränderungen der Harnblase, und die erforderliche Durchlässigkeit für den Urin. Weiterhin muss grundsätzlich gewährleistet sein, dass trotz des Implantats ein intermittierender Katheterismus möglich bleibt.

Weitere Eigenschaften, die das Polymer für den geplanten Zweck auszeichnet, ist die Möglichkeit, dass durch eine spezielle Programmierungstechnologie festgelegt werden kann, ob das Implantat bioabbaubar oder biostabil sein soll. Überdies kann der Kunststoff auch so eingestellt werden, dass er sich im pH-sauren Bereich auflöst, oder auch enzymatisch zersetzt.

Der Wirkstoff:

Metallisches Silber, Magnesiumoxid oder entsprechende Substanzen in Form von Kolloiden bzw. Nanopartikeln, die als Additive in Memory-Kunststoffpolymere eingearbeitet werden, bilden die Grundlage der desinfizierenden Eigenschaften des Implantats.

Die Einzigartigkeit der Eigenschaften des "Nanosilbers", das für den angestrebten Zweck besonders geeignet erscheint, ist zunächst zu bevorzugen.

Studien belegen, dass nanopartikuläres Silber Fig.4 (5) in bestimmten Polymeren bereits in sehr niedrigen Konzentrationen (50 bis 1000 ppm) antimikrobiell und fungizid wirkt, ohne dabei gesundheitsschädigende Wirkungen zu zeigen.

Für eine sensible Anwendung wie die als intravesikales Implantat sprechen die optimalen Eigenschaften des nano-Silbers für den Einsatz als Biozid.

Im Detail betrachtet, wirken die aus dem fein verteiltem Silber freigesetzten Silberionen auf drei verschiedene Arten auf Mikroben:

Zum ersten blockieren die von den Mikroorganismen verstoffwechselten Silberionen den Energiestoffwechsel der Keime durch Ausschaltung der dafür benötigten schwefelhaltigen Enzyme.

Zum zweiten werden Silberionen über dieselben Kanäle wie die essentiellen Kalziumionen in den Zellen verteilt. In der Zelle selbst setzen Ag-Ionen einen Stoppcode an die DNA und verhindern so die Reproduktion der Mikroben.

Der dritte Effekt, der durch Compoundierung von Trägermaterialien mit nanopartikulärem Silber entsteht, ist der Sachverhalt, dass die bakterielle Adhäsion an hydrophilen Oberflächen erheblich verringert wird. Die Keime besiedeln den Gegenstand nicht mehr, wodurch zunächst die potentielle Inkrustation des Transplantats vermieden wird.

Die optimale Eignung der nano-Ag-Technologie für den erfindungsgemäßen Zweck beruht aus chemischer Sicht auf der Bereitstellung eines sehr großen Reservoirs an wirksamen Silberionen ohne Überschüsse und in einer unbedenklichen Konzentration. Es entstehen faktisch nur dann Silberionen, wenn bakterielle Stoffwechselprodukte mit dem metallischen Silber in Berührung kommen.

Die Regulierung der Ionenabgabe erfolgt über einen komplexen Regelkreis, in dem die primären Stellgrößen, die Löslichkeit der oberflächlich gebildeten Silbersalze, die Benetzung des Matrixpolymers, das eine ausreichende Größe haben muss, und die Korrosion des metallischen Silbers ausschlaggebend ist. Dieser Regelkreis sorgt dafür, dass bei ausreichender Kontaktfläche metallischen Silbers kontrolliert nur so viel Silberionen freisetzt, wie für die Neubildung der anstehenden Silberverbindungen benötigt werden. Diese wiederum sind von der jeweiligen chemischen Umgebung abhängig. Konkret: wenn viele Keime vorhanden sind, wird relativ viel Silber verstoffwechselt. Sind keine Keime vorhanden, wird auch kein Silber verbraucht.

Durch dieses streng kontrollierte System werden hohe Silberionen-Konzentrationen vermieden, wodurch die keimtötende Langzeit-Wirkung realisiert wird.

Da sich das Implantat zwar nur geringfügig, aber schließlich doch verbraucht, weil Silberionen kontinuierlich als Salz der bakteriellen Stoffwechselprodukte durch den Harn ausgeschwemmt werden, ist davon auszugehen, dass es nach einiger Zeit nicht mehr ausreichend Silberionen abgeben kann und ersetzt werden muss.

In diesem beispielhaften Fall ist es erforderlich, dass der Wirkstoffträger z.B. durch Einnahme eines Medikaments oder durch eine Blasenspülung mit einem geeigneten Wirkstoff (pH-Veränderung, Enzym etc.) aufgelöst und somit entfernt werden kann, um eine instrumentelle Entfernung zu umgehen.

Patentansprüche:

1. Implantat in der Harnblase

dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff, dessen Eigenschaften Keime abtöten bzw. unwirksam machen kann, in einem speziellen Wirkstoffträger als Implantat in die Harnblase verbracht wird.

2. Implantat nach Anspruch 1

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus Partikel in kolloidaler Form insbesondere in relativ gleichförmiger nano-Größe zum Beispiel nano-Silber oder einer anderen entsprechenden Substanz besteht.

3. Implantat nach Anspruch 2

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber im nanoporösen Zustand in einer Konzentration von z.B. 0,1 - 2 Gew.% Ag in den Wirkstoffträger eingebracht wird.

4. Implantat nach Anspruch 2

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber im nanodispersen Zustand in einer Konzentration von z.B. 0,01 - 0,1 Gew.% Ag in den Wirkstoffträger eingebracht wird.

5. Implantat nach einem oder beiden der Ansprüche 3 und 4

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber gemischt sowohl im nanoporösen als auch nanodispersen Zustand in geeigneten Verhältnissen in den Wirkstoffträger eingebracht werden.

6. Implantat nach Anspruch 1

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff z.B. ein Antiseptikum, Antibiotikum, oder ein anderes geeignetes Biozid an dem Wirkstoffträger als Matrix chemisch gebunden ist.

7. Implantat nach den Ansprüchen 1 bis 6

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger z.B. ein Polymer ist, das z.B. mit Formgedächtniseigenschaften ausgestattet ist oder durch Flüssigkeitsaufnahme, Temperaturveränderung oder einen anderen Stimulus, im Blasenraum, eine, für den Zweck geeignete Form erhält.

8. Implantat nach Anspruch 7

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger durch Veränderung des pH-Wertes, und/oder durch die Gegenwart von Enzymen oder einem anderen Stimulus sich auflöst, zersetzt bzw. in eine Form gebracht wird, dass er mit dem Wirkstoff durch die Harnröhre ausgespült werden kann.

9. Implantat nach Anspruch 8

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger selbst bioabbaubar ist, wobei die Dauer des Abbaus in den Eigenschaften des Wirkstoffträgers und dessen Aufbau festgelegt wird.

10. Implantat nach Anspruch 9

dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat lang gestreckt z.B. 30 cm und 4 mm im Durchmesser direkt oder mit Hilfe eines Katheters oder einer anderen geeigneten Vorrichtung durch die Harnröhre oder suprapubisch in den Blasenraum geschoben wird.

11. Implantat nach Anspruch 10

dadurch gekennzeichnet, dass der lang gestreckte Wirkstoffträger aus vielen einzelnen dünneren Fäden zusammengesetzt ist.

12. Implantat nach Anspruch 11

dadurch gekennzeichnet, dass durch die Formgedächtniseigenschaften des Wirkstoffträgermaterials und der veränderten Temperatur im Blasenraum z.B. ein Knäuel oder ein Bausch gebildet wird, das nicht mehr durch den Blasenausgang ausgespült werden kann.

13. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10

dadurch gekennzeichnet, dass der lang gestreckte Wirkstoffträger aus einem geschäumten Material in einem Stück oder kürzeren Einzelstücken hergestellt ist, wobei bei der Fertigung die Schaumstruktur durch einen Kompressionsvorgang zusammengepresst wurde, wodurch das Volumen bzw. der Querschnitt in diesem Zustand relativ gering ist.

14. Implantat nach Anspruch 13

dadurch gekennzeichnet, dass der gepresste Wirkstoffträgerschaum aufgrund seiner Formgedächtniseigenschaften und der erhöhten Umgebungstemperatur im Blasenraum seine vorherige Schaumstruktur zurückerhält d.h. ein relativ großes Volumen einnimmt.

15. Implantat nach Anspruch 14

dadurch gekennzeichnet, dass der Implantatkörper aufgrund seiner Formgedächtniseigenschaften im Blasenraum eine Form einnimmt, die einerseits ein Ausspülen des Implantats ausschließt und andererseits den Blasenausgang harndurchlässig hält.

16. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15

dadurch gekennzeichnet, dass der gepresste Implantatkörper mit einer wasserlöslichen, mechanisch festen Hülle umgeben ist, die ihn in der dünnen komprimierten Form fixiert.

17. Implantat nach Anspruch 16

dadurch gekennzeichnet, dass der Implantatkörper durch das Weglösen der mechanisch festen Hülle durch seine Elastizität und/oder durch einen Quellvorgang im Blasenraum seine Form gemäß der Ansprüche 14 und 15 erhält.

18. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17

dadurch gekennzeichnet, dass an dem Implantatkörper ein Endstück angedockt ist, das mit einer lösbaren Verbindung zum Wirkstoffträger ausgestattet nach Einführen des Implantates wieder heraus gezogen wird.

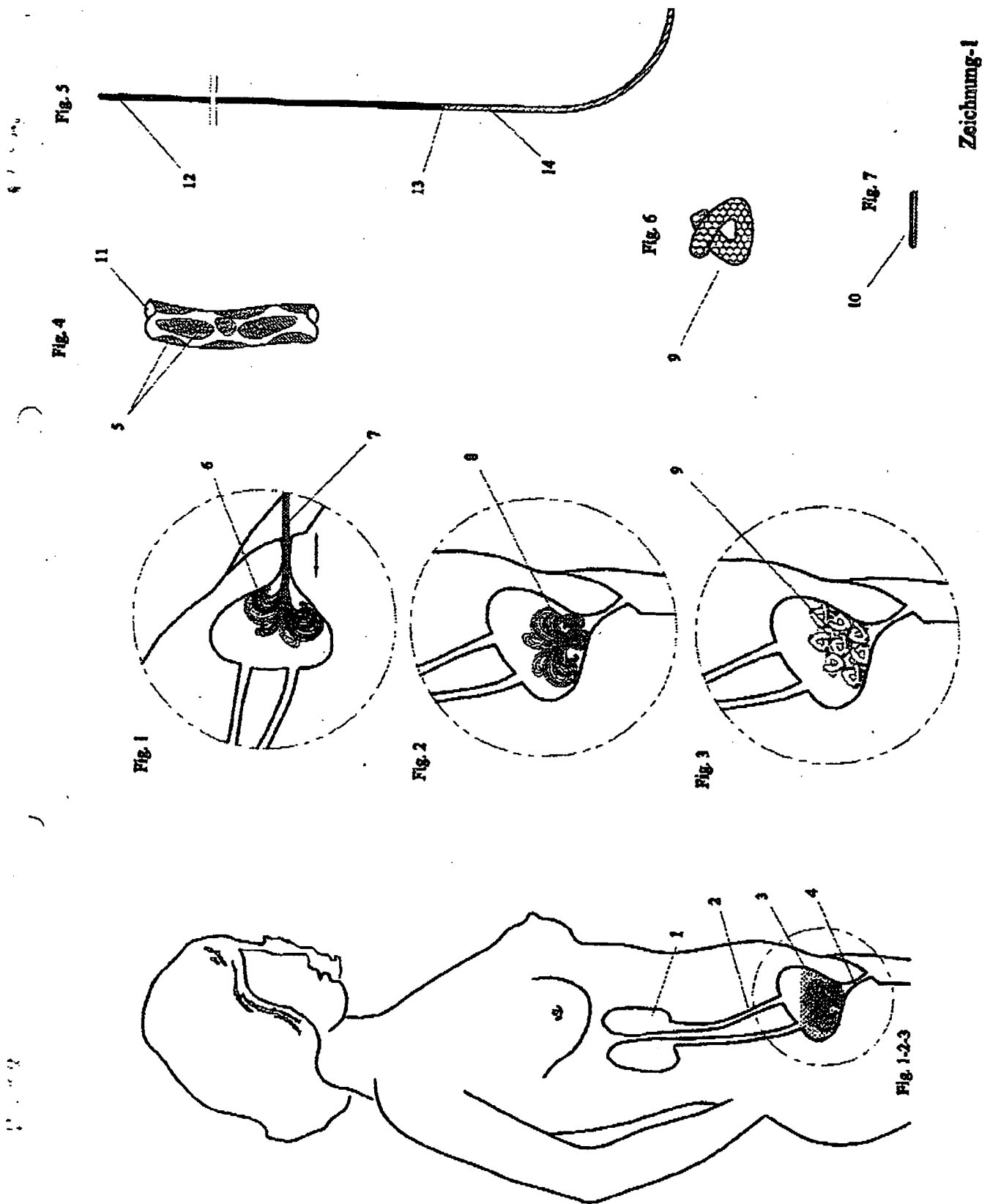
19. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17

dadurch gekennzeichnet, dass das Blasenimplantat mit einem Dauerkatheter verbunden ist.

WO 2004/034930

PCT/DE2003/003395

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/LA 03/03395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/54 A61L31/12 A61L31/16 A61L27/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61M A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 447 805 B1 (HEALY DAVID MICHAEL) 10 September 2002 (2002-09-10) column 1, line 4-15, 66, 67 column 2, line 1-32, 42-45, 55-60 column 3, line 24-61 column 4, line 7-10, 47-50, 67 column 5, line 1-3 claims 1-10	1, 6-10
A	US 5 880 108 A (MORALES ALVARO ET AL) 9 March 1999 (1999-03-09) column 1, line 43-48 column 2, line 49-56 column 3, line 41-64 column 5, line 45-55 column 7, line 13-25	1-19

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03395

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 415 671 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 6 March 1991 (1991-03-06) abstract page 2, line 28-31 page 3, line 5-9 claims; figures	1-19
A	US 2002/045868 A1 (REEVER KENNETH) 18 April 2002 (2002-04-18) claims	1
A	WO 02 34310 A (SDGI HOLDINGS INC ; ESTES BRADLEY T (US); DICKSON ANDREW M (US)) 2 May 2002 (2002-05-02) page 3, line 9-30	1
A	WO 98 20928 A (QUANAM MEDICAL CORP) 22 May 1998 (1998-05-22) page 1, line 6-24	1
A	EP 0 808 611 A (VANCE PRODUCTS INC) 26 November 1997 (1997-11-26) column 2, line 39 -column 3, line 7 column 5, line 14-33	1
A	WO 97 33880 A (MUHLHAUSER MARK A ; THOR KARL B (US); IYENGAR SMRITI (US); LILLY CO) 18 September 1997 (1997-09-18) claims	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03395

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6447805	B1	10-09-2002	AU 6928598 A	30-10-1998
			CA 2286001 A1	15-10-1998
			EP 0973562 A1	26-01-2000
			WO 9844965 A1	15-10-1998
US 5880108	A	09-03-1999	US 5888986 A	30-03-1999
			US 5591724 A	07-01-1997
			AT 247476 T	15-09-2003
			AU 705289 B2	20-05-1999
			AU 4617996 A	04-09-1996
			BR 9607601 A	14-09-1999
			CA 2203621 A1	22-08-1996
			WO 9625168 A1	22-08-1996
			CN 1181016 A	06-05-1998
			CZ 9702574 A3	14-01-1998
			DE 69629553 D1	25-09-2003
			DK 813417 T3	03-11-2003
			EP 0813417 A1	29-12-1997
			HU 9800467 A2	29-06-1998
			IN 181358 A1	30-05-1998
			JP 10513476 T	22-12-1998
			KR 268660 B1	16-10-2000
			NO 973732 A	10-10-1997
			NZ 300903 A	29-07-1999
			PT 813417 T	31-12-2003
			TR 9700782 T1	21-03-1998
EP 0415671	A	06-03-1991	AT 120367 T	15-04-1995
			AU 645518 B2	20-01-1994
			AU 6199090 A	07-03-1991
			CA 2024450 A1	01-03-1991
			CN 1049787 A	13-03-1991
			DD 297337 A5	09-01-1992
			DE 69018165 D1	04-05-1995
			DE 69018165 T2	10-08-1995
			DK 415671 T3	24-07-1995
			EP 0415671 A2	06-03-1991
			ES 2072987 T3	01-08-1995
			IE 903152 A1	27-03-1991
			JP 3163011 A	15-07-1991
			MX 22149 A	01-10-1993
			NO 903808 A	01-03-1991
			NZ 235076 A	25-02-1993
			PT 95141 A	29-05-1992
			RU 2070029 C1	10-12-1996
US 2002045868	A1	18-04-2002	NONE	
WO 0234310	A	02-05-2002	AU 2005502 A	06-05-2002
			CA 2426784 A1	02-05-2002
			EP 1337287 A2	27-08-2003
			WO 0234310 A2	02-05-2002
WO 9820928	A	22-05-1998	US 5674242 A	07-10-1997
			AU 5590098 A	03-06-1998
			WO 9820928 A1	22-05-1998
			US 5954744 A	21-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 03/03395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0808611	A	26-11-1997	US 5647843 A 15-07-1997
			CA 2205473 A1 24-11-1997
			EP 0808611 A2 26-11-1997
			JP 10052500 A 24-02-1998
WO 9733880	A	18-09-1997	AT 239467 T 15-05-2003
			AU 730448 B2 08-03-2001
			AU 2196297 A 01-10-1997
			BR 9708027 A 03-08-1999
			CA 2250288 A1 18-09-1997
			CN 1217721 A 26-05-1999
			CZ 9802877 A3 12-05-1999
			DE 69721747 D1 12-06-2003
			DK 888330 T3 01-09-2003
			EA 1325 B1 26-02-2001
			EP 0888330 A1 07-01-1999
			ES 2197993 T3 16-01-2004
			HU 9902884 A2 28-07-2000
			IL 126159 A 12-01-2003
			JP 2000506863 T 06-06-2000
			NO 984160 A 10-09-1998
			NZ 331811 A 27-04-2001
			PL 328959 A1 01-03-1999
			PT 888330 T 30-09-2003
			RO 117296 B1 30-01-2002
			WO 9733880 A1 18-09-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.